

公告 昭 37.6.16 出願 昭 34.8.18 特願 昭 34-26586

発 明 者 中 西 美 智 夫 中津市新堀町 756

出 願 人 吉 富 製 菓 株 式 会 社 大阪市東区今橋 4 の 1

代理人 弁理士 松 居 祥 二

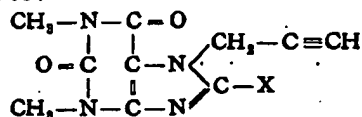
(全2頁)

## 7,8-置換テオフィリン誘導体の製造法

## 発明の詳細なる説明

本発明は7,8-置換テオフィリン誘導体の製造法に係る。

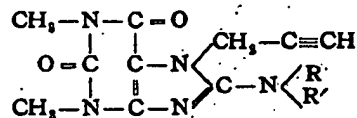
本発明は一般式



(式中Xはハロゲンを示す)の8-ハロゲン-7-プロピン(2')-テオフィリンに一般式



(式中R、R'は、水素、脂肪族基又は芳香族基芳香脂族基あるいは、両者が窒素と共に閉環して異頂環を形成しているものを示す)を作用させることを特徴とする一般式



(式中R、R'は前記規定と同じ)の7,8-置換テオフィリン誘導体の製造法である。

本発明方法によつて得られた7,8-置換テオフィリン誘導体は、何れも文献未載の新規物質であり医療上たとえば、強心利尿剤又はその合成中間体として価値のある化合物である。さらに本物質は無機酸、有機酸の塩たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、ピコラート、スルホナート等あるいは第四級アンモニウム塩を形成しうる。

本発明方法の原料物質として用いられる8-ハロゲン-7-プロピン(2')-テオフィリンの8位ハロゲンとしては、クロル、ブロム、ヨード体のいずれでもよく、本物質はたとえば、8-ハロゲンテオフィリンにプロパルギルハロゲンを作用させることにより製造される。

本発明方法は8-ハロゲン-7-プロピン(2')-テオフィリンにアンモニアまたは第1級、第2級アミンを作用させてアミノ化される。アミンとしては前記一般式  $\text{HN} \begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array}$  のR、R'が脂肪族基、芳香族基、芳香脂族基あるいは、両者が窒素と共に閉環して異頂環を形成している第1級、第2級アミンたとえば、メチルアミン、ジエチルアミン、アニリン、ベンチルアミン、フェニルエチルアミン、モルフォリン、ピロリジン、ピペリジン等の中から、適宜のものが選ばれうる。これらのアミン類はさらに反応に支障なき限り、オキシ、カルボキシ、アルコキシ、カルボア

ルコキシあるいはこれらの置換されたアルキル基を包含していてもよい。

本発明方法は、常法に従つて脱酸剤の存在下或いは、非存在下に実施される。この際アミンの種類によつて密閉、加圧されてもよく又常温、加熱又は加熱環流下におこなつてもよい。

本反応においては、原料とするアンモニア、アミン類を過剰に使用すれば脱酸剤として作用するから特に脱酸剤を加えずに行つてもよいがアミンの塩基性が弱い場合は、一般に使用される脱酸剤たとえば、炭酸カリ、重炭酸ナトリウム、苛性カリまたはピリジン、トリエチルアミン等の反応に関与しない脱ハロゲン化水素剤を加えてもよい。さらに反応が円滑に進行し難い時は、触媒として硫酸銅、塩化銅、銅粉等を使用出来る。

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものなら、いずれを選択してもよく一般に原料物質を溶解するたとえばアルコール、ベンゾール、クロロホルム等が用いられる。

## 実施例 1

モルフォリン4.5g、8-ブロム-7-プロピン(2')-テオフィリン17g、炭酸カリ4.5gをアルコール150c.c.中7時間加熱環流せしめ、後熱時濾過し、濾液のアルコールを留去し残部をアルコールより精製すれば、融点174℃の8-モルフォリン-7-プロピン(2')-テオフィリンを得る。

## 実施例 2

実施例1においてモルフォリンの代りにピペリジン4.2gを用い、実施例1と同様反応処理すれば、融点183℃の8-ピペリジン-7-プロピン(2')-テオフィリンを得る。

## 実施例 3

ジエチルアミン3g、8-ブロム-7-プロピン(2')-テオフィリン4.5gを80c.c.のアルコールと共に耐圧びん中8時間水浴上で加熱する。後アルコールを留去し析出する結晶を含水メタノールから精製すれば融点92℃の8-ジエチルアミノ-7-プロピン(2')-テオフィリンをうる。

## 実施例 4

N-メチルピペラジン1.77g、8-ブロム-7-プロピン(2')-テオフィリン5g、炭酸カリ1.16gをアルコール150c.c.中7時間環流し、濾過後アルコールを留去し、残部を水より精製すれば融点146℃の8-(N-メチルN'-ピペラジノ)-7-プロピン(2')-テオフィリンをうる。

## 実施例 5

8-ブロム-7-プロピン(2')-テオフィリン14g、

2-フェニールイソプロピルアミン6.4g、炭酸カリ3.4gを300c.c.のアルコール中10時間加熱する。後アルコールを留去し、残部をメタノールより精製すれば融点234~5℃の8-(2-フェニールイソプロピルアミノ)-7-プロピントオフィリンをうる。

#### 実施例 6

8-ブロム-7-プロピントオフィリン7g、3-(2-エチルヘキソキシ)-プロピルアミン4.4g、炭酸カリ1.7gをアルコール150c.c.中10時間加熱する。後実施例5と同様に処理すれば融点136~7℃の8-[3-(2-エチルヘキソキシ)-プロピルアミノ]-7-プロピントオフィリンをうる。

#### 実施例 7

8-ブロム-7-プロピントオフィリン7g、3-ジエチルアミノプロピルアミン3.1g、炭酸カリ1.7gを150c.c.のアルコール中10時間加熱する。後実施例5と同様に処理すれば融点184~5℃の8-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-7-プロピントオフィリンをうる。

#### 実施例 8

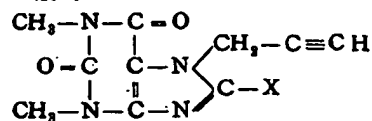
8-ブロム-7-プロピン-(2')-テオフィリン7g、γ-[β-(β-オキシエトオキシ)-エトオキシ]-プロピルアミン4.6g、炭酸カリ2.15gをアルコール中実施例5と同様反応処理すれば融点151℃の8-γ-[β-(β-オキシエトオキシ)-エトオキシ]-プロピルアミノ-7-プロピン-(2')-テオフィリンをうる。

#### 実施例 9

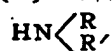
8-ブロム-7-プロピン-(2')-テオフィリン7g、γ-モルフォリノプロピルアミン4.5g、炭酸カリ2.15gをアルコール中実施例5と同様反応処理すれば融点1.56℃の8-γ-モルフォリノプロピルアミノ-7-プロピン-(2')-テオフィリンをうる。

#### 特 許 請 求 の 範 囲

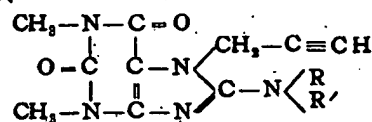
##### 一般式



(式中Xはハロゲンを示す)の8-ハロゲン-7プロピン(2')-テオフィリンに一般式



(式中R、R'は、水素、脂肪族基または芳香族基、芳香脂肪族基あるいは両者が環素と共に閉環して異項環を形成しているものを示す)を作用させることを特徴とする一般式



(式中R、R'は前記規定と同じ)の7,8置換テオフィリン誘導体の製造法。